

**STUDI LITERATUR: EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN
SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP PENURUNAN
KADAR ASAM URAT DARAH**

Laporan Penelitian

Disusun Oleh :

apt.Dra.Herdini, M.Si

Ika Maruya, SP., M.Si

Veriah Hadi, S.Si., M.Si

Siti Nur Fatikhah, S.Farm



**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL**

JAKARTA

2022

Institut Sains dan Teknologi Nasional

**LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN**

NO: 37/031-J/V/2022

1. Judul Penelitian : studi literatur efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah
2. Bidang Ilmu : Sains/Farmasi
3. Jumlah Tim Peneliti : 4 orang
4. Ketua Peneliti :
Nama (lengkap dengan gelar) : apt.Dra.Herdini., M.Si
Jenis Kelamin : Perempuan
Jabatan Akademik : Lektor
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Bidang Keahlian : Kimia Farmasi
5. Anggota Peneliti 1 :
Nama (lengkap dengan gelar) : Ika Maruya, SP., M.Si
Jenis Kelamin : Perempuan
Jabatan Akademik : Lektor
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Bidang Keahlian : Kimia Bahan Alam
6. Anggota Peneliti 2 :
Nama (lengkap dengan gelar) : Veriah Hadi, S.Si., M.Si
Jenis Kelamin : Perempuan
Jabatan Akademik : Lektor
Fakultas : FSTI
Perguruan Tinggi : ISTN
Bidang Keahlian : Fisika Terapan
7. Anggota Peneliti 3 :
Nama (lengkap dengan gelar) : Siti Nur Fatikhah, S.Farm
Jenis Kelamin : Perempuan
Jabatan Akademik : -
Fakultas : Farmasi
Perguruan Tinggi : ISTN
Bidang Keahlian : Farmasi
8. Jenis Penelitian : metode *review* jurnal melalui database elektronik seperti *Google Scholar*, *Researchgate* dan *PubMed*
8. Jangka Waktu Penelitian : Maret sampai Mei 2022

Mengetahui

Ka.Prodi Farmasi



apt. Yayah Siti Duhariah, S.Si., M.Si

NIDN 0319126904

Ketua Peneliti

apt. Dra. herdini, M.Si

NIDN 0306056903

Disetujui oleh
Kepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat,



Ir. Syahril Taufik, M.Sc.Eng., Ph.D

PRAKATA

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan berkat, rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penelitian secara metode review jurnal ini dapat berjalan dengan baik, lancar dan selesai tepat pada waktu yang telah ditentukan. Laporan penelitian ini merupakan salah satu tugas dari tenaga pendidikan dalam melaksanakan Tridharma Perguruan Tinggi dan suatu kewajiban yang harus dilaksanakan sebagai dosen di lingkungan program studi Farmasi dan Fisika ISTN. Penelitian ini dilaksanakan menggunakan metode *literature riview* melalui database elektronik seperti *Google Scholar*, *Researchgate* dan *PubMed*. mulai bulan Maret-Juli 2022 dengan judul Studi Literatur Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah. Pada kesempatan ini ketua peneliti apt.Dra.Herdini,M.Si mengucapkan terima kasih kepada tim peneliti Ika Maruya. SP., M.Si, Veriah Hadi .S.Si.M.Si dan Siti Nur Fatikhah, S.Farm yang telah membantu dalam pelaksanaan, fasilitas, proses data maupun dana sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik. Semoga hasil penelitian ini berguna untuk kesehatan Lingkungan dan Masyarakat serta kemajuan dalam ilmu Sains

Jakarta, Juni 2022



Herdini

Ketua Peneliti

ABSTRAK

Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman yang mudah tumbuh di banyak tempat. Daun sirsak adalah bagian yang paling berkhasiat untuk pengobatan penyakit salah satunya adalah penyakit asam urat. Studi literatur ini bertujuan mengetahui pelarut yang tepat untuk menghasilkan metabolit sekunder dan mengetahui efektivitas ekstrak daun sirsak terhadap penurunan kadar asam urat darah. Dalam penelitian ini menggunakan metode *literature review* melalui database elektronik seperti *Google Scholar*, *Researchgate* dan *PubMed*. Hasil studi literatur menunjukkan pelarut yang tepat untuk menghasilkan metabolit sekunder pada daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang berpotensi menurunkan kadar asam urat darah adalah etanol 95% dengan metabolit sekunder flavonoid, fenol, kuinon, steroid/triterpenoid, tannin dan pelarut tersebut dapat menarik antioksidan lebih banyak. Metode pada isi jurnal yang digunakan dalam pengujian efektivitas antiasam urat pada ekstrak daun sirsak menggunakan metode uji *in vivo* dan uji klinik dengan desain penelitian eksperimental. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) efektivitas menurunkan kadar asam urat darah dengan nilai penurunan kadar asam urat darah antara 0,3-5,4mg/dL.

Kata kunci: *Annona muricata* L., Asam urat, Daun sirsak

ABSTRACT

Soursop (*Annona muricata* L.) is a plant that is easy to grow in many places. Soursop leaves are the most efficacious part for the treatment of diseases, one of which is gout. This literature study aims to determine the right solvent to produce secondary metabolites and to determine the effectiveness of soursop leaf extract on reducing blood uric acid levels. In this study using the literature review method through electronic databases such as *Google Scholar*, *Researchgate* and *PubMed*. The results of the literature study indicate that the appropriate solvent to produce secondary metabolites in soursop leaves (*Annona muricata* L.) which has the potential to reduce blood uric acid levels is 95% ethanol with secondary metabolites of flavonoids, phenols, quinones, steroids/triterpenoids, tannins and the solvent can attract more antioxidants. The method in the journal used in testing the effectiveness of anti-uric acid in soursop leaf extract uses *in vivo* test methods and clinical trials with experimental research designs. Soursop leaf extract (*Annona muricata* L.) is effective in reducing blood uric acid levels with a decrease in blood uric acid levels between 0.3-5.4mg/dL.

Keywords: *Annona muricata* L., Uric acid, Soursop leaf

DAFTAR ISI

Lembar identitas dan pengesahan.....	i
Prakata.....	iii
Abstrak.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIR.....	ix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tanaman Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	4
2.1.1 Klasifikasi Tanaman	4
2.1.2 Morfologi Tanaman	5
2.1.3 Khasiat dan Manfaat	6
2.2 Kandungan Senyawa Kimia	6
2.3 Simplisia	7
2.4 Ekstrak	7
2.4.1 Ekstraksi	8
2.4.2 Metode Ekstraksi	8
2.5 Asam Urat	9
2.5.1 Definisi	9
2.5.2 Struktur	10
2.5.3 Metabolisme Asam Urat	11
2.5.4 Peningkatan Asam Urat	12
2.6 Gout	13
2.7 Diagnosa	13
2.8 Penatalaksanaan	14
2.9 Metode Pengujian	16
2.9.1 Uji Klinik	16
2.9.2 Uji Praklinik	16

2.9.3 Desain Penelitian Eksperimental	17
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1 Waktu Penelitian	21
3.2 Jenis Penelitian	21
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	21
3.4 Pengumpulan Data	22
3.4.1 Data Primer	22
3.4.2 Data Sekunder	22
3.5 Pencarian Literatur	22
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Hasil Pencarian Jurnal	24
4.2 Metabolit Sekunder Pada Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) 24	
4.3 Hasil Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) .29	
BAB 5 PENUTUP	32
5.1 Kesimpulan	32
5.2 Saran	32
DAFTAR REFERENSI	33

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Pencarian Jurnal	24
Tabel 4.2	Hasil penapisan fitokimia ekstrak daun sirsak.....	25
Tabel 4.3	Hasil uji efektivitas ekstrak daun sirsak terhadap penurunan kadar asam urat darah.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	4
Gambar 2.2 Struktur Kimia Asam Urat	11
Gambar 3.1 Alur studi literatur.....	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Pengelompokan Data Primer	38
---	----

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Asam urat merupakan radang sendi motoartikular akut yang disebabkan oleh deposisi kristal monosodium urat dalam sendi, tendon serta ligament dan umumnya dengan hiperurisemia (asam urat serum >7 mg/dl) karena kelebihan produksi atau kekurangan asam urat. Kebanyakan serangan penyakit asam urat akut bermanifestasi dengan onset tiba – tiba (< 24 jam) mulai dari tidak adanya rasa sakit, pembengkakan kemerahan pada sendi, kadang – kadang dikaitkan dengan demam (Studdiford, 2010).

Kadar asam urat normal pada wanita 2,4 – 5,7 mg/dl, sedangkan pada laki – laki 3,4 – 7,0 mg/dl dan pada anak – anak 2,8 – 4,0 mg/dl. Berdasarkan data WHO 2017, prevalensi asam urat di Dunia sebanyak 34,2%. Asam urat sering terjadi di Negara maju seperti Amerika. Prevalensi asam urat di Negara Amerika sebesar 26,3% dari total jumlah penduduk. Kejadian peningkatan asam urat tidak hanya di Negara maju, namun terjadi peningkatan juga di Negara berkembang, salah satunya di Negara Indonesia (Kumar & Lener, 2016).

Dalam pengobatan asam urat, Allopurinol adalah salah satu penatalaksanaan farmakologis yang bekerja dengan menghambat pembentukan asam urat dari prekursorinya, prekursor pembentukan asam urat adalah *xantin* dan *hipoxantin*. Didalam tubuh, metabolisme allopurinol menjadi oksipurinol (alozantin) yang memiliki efek sebagai inhibitor kerja enzim oksidase. Dalam katabolisme purin, alozantin bekerja menurunkan produksi asam urat tanpa mengganggu biosintesa purin. Pemberian dosis 300 mg perhari dapat menurunkan kadar asam urat setelah 10 hari. Namun, jika terapi dihentikan maka kadar asam urat akan kembali naik dalam waktu 10 hari. Efek samping allopurinol menimbulkan reaksi hipersensitivitas seperti ruam makulopapular yang diawali pruritus, urtikaria, eksfoliatif. Selain itu konsumsi allopurinol juga menyebabkan ngantuk, demam, sakit kepala, mual, muntah dan diare (Smart, 2014).

Di Indonesia terdapat 30.000 spesies tanaman dimana sekurang – kurangnya 9.600 spesies berkhasiat sebagai obat dan kurang lebih 300 spesies digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh industri obat tradisional (Depkes RI 2007).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai pengobatan adalah daun sirsak. Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman yang mengandung senyawa flavonoid, tannin, fitosterol, kalsium oksalat dan alkaloid yang merupakan antioksidan. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah bagian yang paling berkhasiat untuk pengobatan penyakit salah satunya adalah penyakit asam urat. Memang secara empiris daun sirsak banyak digunakan untuk mengobati asam urat, pegal, dan sakit pinggang (Wardani, 2015). Mekanisme kerja antioksidan pada daun sirsak mirip dengan mekanisme kerja obat Allopurinol yang merupakan obat untuk menurunkan kadar asam urat dalam darah (Restiyaning & Satria, 2017).

Penelitian daun sirsak sebagai antiasam urat sudah banyak dilakukan diantaranya ekstrak etanol 70% daun sirsak dapat menurunkan kadar asam urat hingga 2,23 mg/dL pada dosis 400mg/kg bb selama 14 hari intervensi (Febrianti & Niah, 2018). Fraksi n-butanol dapat menurunkan kadar asam urat hingga 2,81 mg/dL dengan dosis 200mg/kg bb selama 9 hari intervensi (Wahjuni *et al.*, 2012). Rebusan daun sirsak efektif menurunkan kadar asam urat dengan rata – rata penurunan 5,3mg/dL (Ilkafah, 2017). Infusa daun sirsak yang diujikan ke tikus dengan dosis 3,6ml efektif menurunkan kadar asam urat dalam darah hingga 1,95 mg/dL (Purnamasari, 2020).

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan studi literatur efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah. Hasil studi literatur ini diharapkan akan memberikan informasi ilmiah untuk menjadikan daun sirsak sebagai salah satu alternatif pengobatan herbal terhadap penurunan kadar asam urat darah.

1.2 Rumusan Masalah

1. Pelarut apa yang tepat untuk menghasilkan metabolit sekunder pada ekstrak daun sirsak yang dapat menurunkan kadar asam urat darah?
2. Apakah ekstrak daun sirsak memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar asam urat darah?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui dan memahami pelarut yang tepat untuk menghasilkan metabolit sekunder pada daun sirsak yang dapat menurunkan kadar asam urat darah.
2. Untuk mengetahui dan memahami ekstrak daun sirsak memiliki efektivitas dalam menurunkan kadar asam urat darah.

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah bagi penulis dan masyarakat untuk menjadikan daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai salah satu alternatif pengobatan herbal terhadap penurunan kadar asam urat darah. Selain itu dapat menambah referensi sebagai bahan penelitian lanjutan yang lebih mendalam pada masa yang akan datang.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Sirsak (*Annona muricata* L.)

Sirsak (*Annona muricata* Linn.) adalah tanaman yang mudah tumbuh di banyak tempat. Nama sirsak berasal dari Bahasa Belanda yaitu Zuurzak yang berarti kantung yang asam (Thomas, 1992). Sirsak merupakan tanaman yang berasal dari daerah tropis di Benua Amerika, yaitu hutan Amazon (Amerika Selatan), Karibia dan Amerika Tengah. Masuknya tanaman sirsak di Indonesia diduga dibawa oleh Bangsa Belanda pada abad ke-19. Tanaman ini nyata tumbuh subur dan berkembang dengan baik karena iklim tropis di Indonesia yang cocok bagi tanaman sirsak (Dewi & Hermawati, 2013). Sirsak salah satu jenis tanaman dari familia Annonaceae yang mempunyai manfaat besar bagi kehidupan manusia, sebagai tanaman bahan obat tradisional yang memiliki banyak khasiat (Jannah, 2010).



(a) Daun

(b) Bunga

(c) Buah

Gambar 2.1 Tanaman Sirsak (*Annona muricata* L.)

(Sumber: Mardiana & Ratnasari, 2014)

2.1.1 Klasifikasi Tanaman

Menurut klasifikasinya tanaman dari sirsak (*Annona muricata* L.) adalah sebagai berikut (Tjitrosoepomo, 1991):

Kingdom : Plantae
Divisio : Spermatophyta
Sub Divisio : Angiospermae
Class : Dicotyledonae
Ordo : Polycarpiceae
Famili : Annonaceae
Genus : Annona
Species : *Annona muricata* L.

2.1.2 Morfologi Tanaman

1. Pohon

Pohon sirsak memiliki model Troll, ketinggian mencapai 8-10 meter dan diameter batang 10-30 cm (Radi, 1998). Tanaman sirsak (*Annona muricata* Linn.) termasuk tanaman tahunan.

2. Daun

Daun sirsak berbentuk bulat panjang dengan ujung lancip pendek. Daun tua berwarna hijau tua sedangkan daun muda berwarna hijau kekuningan. Daun sirsak tebal dan agak kaku dengan urat daun menyirip atau tegak pada urat daun utama. Daun sirsak menimbulkan bau yang tidak sedap dicium (Herliana dkk, 2011). Daun yang berkualitas adalah daun yang mengandung antioksidan yang tinggi terdapat pada daun yang tumbuh dengan urutan ke 3 sampai urutan ke 5 dari pangkal batang daun dan dipetik pukul 5-6 pagi (Zuhud, 2011).

3. Bunga

Bunga sirsak termasuk jenis bunga tunggal (*flos simplex*) yang artinya dalam satu bunga terdapat banyak putik sehingga seringkali dinamakan bunga *berpistil* majemuk. Bagian bunga tersusun secara spiral atau terpancar dalam lingkaran (*hemicyclis*), mahkota bunga berjumlah 6 *spalum* yang terdiri dari 2 lingkaran, berbentuk hampir segitiga tebal dan kaku, berwarna kuning keputih putihan setelah tua dan mekar mahkota bunga akan lepas dari dasar bunga. Bunga keluar dari ketiak daun, cabang, ranting atau pohon. Bunga sirsak umumnya sempurna akan tetapi kadang hanya ada bunga jantan dan bunga betina saja dalam satu pohon. Bunga sirsak melakukan penyerbukan silang karena biasanya tepung sari matang terlebih dahulu sebelum putiknya (Suranto, 2011).

4. Buah

Buah sirsak termasuk buah semu, daging buah lunak atau lembek, berwarna putih, berserat dan berbiji pipih berwarna hitam. Daging buah sirsak memiliki berbagai macam rasa yaitu manis, manis asam, segar serta beraroma khas. Apabila sudah masak kulit buahnya berwarna agak terang,

hijau kekuningan dan mengkilap. Bagian ujungnya agak membulat (Herliana dkk, 2011).

5. Biji

Biji buah sirsak berwarna coklat agak kehitaman dan keras, berujung tumpul, permukaan halus mengkilat dengan ukuran panjang kira – kira 16,8 mm dan lebar 9,6 mm. Jumlah biji dalam buah sirsak bervariasi, berkisar antara 20-70 butir biji normal, sedangkan ada yang tidak normal berwarna putih kecoklatan dan tidak berisi (Radi, 1998).

2.1.3 Khasiat dan Manfaat

Pada tahun 1976, *The National Cancer Institute* meneliti khasiat sirsak sebagai antitumor dan antikanker. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa daun dan batang sirsak mampu menyerang dan menghancurkan sel – sel kanker (Mardiana & Ratnasari, 2014).

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk pengobatan kanker, yakni dengan mengonsumsi rebusan daun sirsak. Selain untuk pengobatan kanker tanaman sirsak juga dimanfaatkan sebagai pengobatan seperti demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, anti mikroba, sakit pinggang, asam urat, gatal – gatal, bisul, flu dan lain – lain (Mardiana & Ratnasari 2014).

2.2 Kandungan Senyawa Kimia

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman yang mengandung senyawa flavonoid, tanin, fitosterol, kalsium oksalat dan alkaloid (Adjie, 2011). Selain itu daun sirsak juga mengandung senyawa *monotetrahidrofuran asetogenin*; seperti *anomurisin A* dan *anomurisin B*, *gigantetrosin A*, *annonasin-10-one*, *murikatosin A* dan *B*, *annonasin* dan *gonniotalamisin* (Haryana, *et al.*, 2013). Selain itu senyawa yang paling penting adalah tannin, resin dan *crystallizable magostine* yang mampu mengatasi nyeri sendi pada penyakit *gout* (Shabella, 2011).

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol, ditemukan secara luas pada tanaman serta makanan dan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk anti virus, anti-inflamasi, kardioprotektif, antidiabetes, antikanker (Marzouk, 2016) antipenuaan, antioksidan dan lain-lain (Vanessa *et al.*, 2014). Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai

bioaktivitas sebagai obat. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi *enzim xantin oksidase*. Flavonoid juga memiliki mekanisme mirip dengan allopurinol, yaitu dengan menghambat *enzim xantin oksidase* yang berperan dalam proses perubahan *hypoxantin* menjadi *xantin* dan akhirnya menjadi asam urat (Purnamasari, 2020).

2.3 Simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga, kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia nabati adalah simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman dan eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi yang spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang dikeluarkan dari selnya dengan cara tertentu atau zat yang dipisahkan dari tanamannya dengan cara tertentu yang masih belum berupa zat kimia murni. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat yang dihasilkan hewan yang masih belum berupa zat kimia murni. Simplisia mineral adalah simplisia berasal dari bumi, baik telah diolah atau belum, tidak berupa zat kimia murni (FI III, 1979).

2.4 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hamper semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Sebagian besar ekstrak dibuat dengan mengekstraksi bahan baku obat secara perkolasi. Seluruh perkolat biasanya dipekatkan secara destilasi dengan pengurangan tekanan, agar bahan sesedikit mungkin terkena panas (Depkes RI, 2000).

Ekstrak cair adalah sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing – masing monografi tiap mL ekstrak mengandung senyawa aktif dari 1g simplisia yang memenuhi syarat. Ekstrak cair yang cenderung membentuk endapan dapat didiamkan dan disaring atau bagian yang bening di enap tuangkan (dekantasi).

Beningan yang diperoleh memenuhi persyaratan Farmakope. Ekstrak cair dapat dibuat dari ekstrak yang sesuai (Depkes RI, 2000).

2.4.1 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan kedalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid dan lain-lain. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat. (Parameter standar umum ekstrak tumbuhan, 2000).

2.4.2 Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut

1. Cara dingin

a. Maserasi

Maserasi merupakan proses pengekstrakan simplisia yang menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan. Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukkan yang terus menerus. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserat pertama dan seterusnya.

b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai penyarian sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap maserasi antara dan tahap perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan ekstrak) secara terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan.

2. Cara panas

a. Refluks

Refluks merupakan ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif

konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna.

b. Soxhletasi

Soxhletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi yang berkelanjutan dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

c. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar) yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C.

d. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98°C) Selama waktu tertentu (15-20 menit).

e. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (>30 menit) dengan temperatur sampai titik didih air.

f. Destilasi Uap

Destilasi uap adalah ekstraksi kandungan senyawa mudah menguap dari bahan segar atau simplisia dengan uap air. Cara ini didasarkan pada peristiwa tekanan parsial senyawa kandungan menguap dengan fase uap air dari ketel secara berlanjut sampai sempurna dan diakhiri dengan kondensasi fase uap campuran menjadi destilasi air bersama senyawa kandungan yang memisah sempurna atau memisah sebagian (Depkes, 2000)

2.5 Asam Urat

2.5.1 Definisi

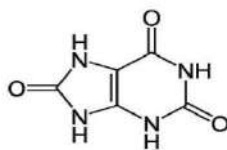
Asam urat adalah hasil akhir metabolisme dari purin yang berbentuk *nucleoprotein*, yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat pada inti sel

– sel tubuh. Asam urat juga merupakan senyawa yang memiliki sifat sangat sulit larut dalam air, disebut juga senyawa semi solid. Istilah asam urat adalah *uric acid* dengan rumus kimia $C_5H_4N_4O_3$ asam urat diproduksi saat tubuh memecah zat yang disebut purin (Rahmatul, 2015). Penyebab utama asam urat adalah gangguan metabolisme sejak lahir (*in born error of metabolism*). Gangguan metabolisme ini asam urat dalam serum menjadi tinggi. Kadar asam urat juga tergantung beberapa faktor seperti kadar purin dalam makanan, berat badan, jumlah alkohol yang diminum, obat diuretik/ analgetik, faal ginjal dan volume urin per hari (Yenrina & Krisnatuti, 2014). Penyebab penyakit asam urat juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor utama peningkatan produksi asam urat dalam tubuh dapat terjadi jika sintesis pada pembentukan asam urat berlebih. Produksi asam urat berlebih dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor utama peningkatan produksi asam urat dipengaruhi oleh penyakit leukemia atau kanker darah pada terapi sitostatika. Faktor kedua yaitu pengeluaran asam urat dalam ginjal kurang disebabkan oleh ginjal yang rusak. Faktor lain yang dapat menyebabkan hiperurisemia antara lain (Dianati, 2015).

1. Nutrisi, yaitu makanan yang banyak mengandung purin dengan kadar 150-180 mg/100 g seperti jeroan, daging sapi, kacang-kacangan, bayam dan jamur.
2. Obat-obatan, yaitu obat diuretik dapat meningkatkan absorpsi asam urat di ginjal, menurunkan ekskresi asam urat urin.
3. Obesitas, kelebihan berat badan dapat meningkatkan asam urat dan memberikan beban pada penopang sendi tubuh.
4. Usia, walaupun asam urat bias terjadi pada siapa saja namun umumnya terjadi pada laki-laki >30 tahun, dan wanita setelah menopause.

2.5.2 Struktur

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul $C_5H_4N_4O_3$. Pada pH alkali kuat, AU membentuk ion urat dua kali lebih banyak daripada pH asam.



Gambar 2.2 Struktur Kimia Asam Urat

Sumber: (Nasrul, *et al.*, 2012)

Purin yang berasal dari katabolisme asam nukleat dalam diet diubah menjadi asam urat. Pemecahan nukleotida purin terjadi di semua sel, namun asam urat hanya dihasilkan oleh jaringan yang mengandung *xanthine oxidase* terutama di hepar dan usus kecil. Rerata sintesis asam urat endogen setiap harinya adalah 300-600 mg per hari, dari diet 600 mg per hari lalu diekskresikan ke urin rerata 600 mg per hari dan ke usus sekitar 200 mg per hari kali lebih banyak daripada pH asam (Nasrul, *et al.*, 2012).

2.5.3 Metabolisme Asam Urat

Pembentukan asam urat dimulai dengan metabolisme dari DNA dan RNA menjadi *adenosine* dan *guanosine*. *Adenosine* kemudian dimetabolisme menjadi *hypoxanthine*, kemudian *hypoxanthine* dimetabolisme menjadi *xantine*. Sedangkan *guanosine* sendiri dimetabolisme menjadi *xantine*. *Xantine* hasil metabolisme dari *hypoxanthin* dan *guanosin* kemudian diubah menjadi asam urat dengan bantuan *xanthine oxidase*. Asam urat akan langsung diekskresi melalui glomerulus (Marks, *et al.*, 2000).

Mekanisme metabolisme asam urat berasal dari pemecahan purin endogen dan diet yang mengandung purin. Pada pH netral asam urat dalam bentuk ion asam urat (sangat banyak dalam bentuk monosodium urat), banyak terdapat di dalam darah. Konsentrasi normal kurang dari 420 $\mu\text{mol/L}$ (7,0 md/dL). Dalam tubuh manusia terdapat enzim asam urat oksidase atau urikase yang akan mengoksidasi asam urat menjadi allantoin. Defisiensi urikase pada manusia akan mengakibatkan tingginya kadar asam urat dalam serum. Urat dikeluarkan di ginjal (70%) dan traktus gastrointestinal (30%). Kadar asam urat di darah tergantung pada keseimbangan produksi dan ekskresinya (Dianati, 2015).

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-phosphoribosyl-pyrophosphat* (PRPP) yang didapat dari ribose 5 fosfat yang disintesis dengan ATP (*Adenosine triphosphate*) dan merupakan sumber gugus ribosa. Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosilamin yang mempunyai sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP *glutamil amidotranferase*, suatu enzim yang dihambat oleh produk nukleotida *inosine monophosphat* (IMP), *adenine monophosphat* (AMP) dan *guanine monophosphat* (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP (Dianati, 2015).

Inosine monophosphat (IMP) merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa *hipoxanthine*. *Inosine monophosphat* berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin. *Adenosine monophosphat* (AMP) berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartat ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan GTP (*Guanosine triphosphate*). *Guanosine monophosphat* (GMP) berasal dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan ATP. *Adenosine monophosphate* mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanosin. Basa *hipoxanthine* terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh *xantin oksidase* menjadi *xantin* serta guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan *xantin* juga. *Xantin* akan diubah oleh *xantin oksidase* menjadi asam urat (Dianati, 2015).

2.5.4 Peningkatan Asam Urat

Meningkatnya asam urat dalam darah disebut hiperurisemia. Hiperurisemia menimbulkan hipersaturasi asam urat, yakni kelarutan asam urat dalam darah melewati ambang batasnya sehingga menyebabkan timbunan asam urat dalam bentuk garam (monosodium urat) di jaringan. Konsentrasi 7,0 mg/dL adalah batas kelarutan monosodium urat dalam plasma, sehingga pada konsentrasi >7,0 mg/dL monosodium urat cenderung mengendap dalam jaringan (Pittman, 2009). Kondisi hiperurisemia dapat diakibatkan karena produksi asam urat yang berlebih,

pembuangan asam urat melalui ginjal berkurang, atau kombinasi dari dua kondisi tersebut (Syukri, 2007).

Hiperurisemia yang disebabkan karena kondisi asam urat yang meningkat dalam tubuh dapat terjadi pada kondisi:

1. Gangguan metabolisme purin bawaan akibat kekurangan enzim HGPRT (*Hypoxanthin Guanin Phosphorybhosil Transferase*).
2. Kelainan herediter yaitu terjadi aktivitas berlebih dari enzim PRPP Sintetase (*Phosphorybhosil pyroposphat Sintetase*).

2.6 Gout

Gout adalah penyakit progresif akibat desposisi kristal MSU (Monosodium Urat) dipersendian, ginjal dan jaringan ikat lain yang disebabkan oleh hiperurisemia yang telah berlangsung kronik. Tanpa penanganan yang efektif kondisi ini dapat berkembang menjadi gout kronik, terbentuknya tofus dan bahkan bisa mengakibatkan gangguan fungsi ginjal berat, serta penurunan kualitas hidup. *Gout* mencapai 1-2% populasi dewasa, dan merupakan kasus artritis inflamasi terbanyak pada laki – laki. Prevalensi penyakit gout diperkirakan antara 13.6 per 1000 laki – laki dan 6.4 per 1000 perempuan. Prevalensi penyakit gout meningkat sesuai umur dengan rata – rata 7% pada laki – laki umur >75 tahun dan 3% pada perempuan umur >85 tahun (Doherty M, 2009).

2.7 Diagnosa

Diagnosis artritis gout yang biasa digunakan adalah berdasarkan kriteria “The American Rheumatism Association (ARA), Sub Commiteeon Classification on Criteria For Gout” (1977) adalah terdapat kristal urat pada cairan sendi dan atau pada topi yang secara kimiawi atau mikroskop cahaya dengan tehnik polarisasi. Jika tidak bisa menemukan kristal urat, diagnosis dilakukan dengan kriteria yang memenuhi paling sedikit 6 butir dari 12 kriteria, berikut adalah kriterianya menurut (Becker dan Levinson, 2005) :

1. Peradangan memuncak dalam waktu sehari,
2. Serangan artritis akut lebih dari satu kali,
3. Artritis monoartikuler,
4. Kemerahan sekitar sendi,

5. Nyeri atau pembengkakan sendi metatarso-falangeal I,
6. Serangan pada sendi metatarso-falangeal I unilateral,
7. Serangan pada sendi tarsal unilateral,
8. Dugaan adanya topi,
9. Hiperurikemia,
10. Foto sendi terlihat pembengkakan asimetris,
11. Foto sendi terlihat kista subkortikal tanpa erosi,
12. Pada kultur cairan sendi tidak didapatkan pertumbuhan kuman.

Dalam suatu penelitian terakhir, penelitian multinasioal berdasarkan *evidence* dibuat rekomendasi dalam membuat diagnosis *gout*. Menemukan kristal urat pada jaringan adalah rekomendasi utama untuk membuat diagnosis *gout*. Jika tidak mungkin dilaksanakan, maka dibantu dengan tanda klinis klasik, yaitu adanya podagra, tofus dan respon baik dengan obat kolkisin, atau dengan adanya petanda imaging. Hiperurisemia sendiri tidak kuat dalam menentukan diagnosis *gout*. Respon baik dengan adanya pengobatan dengan kolkisin dosis rendah merupakan diagnosis penting untuk artritis karena kristal, bukan hanya pada artritis karena kristal urat. Petanda imaging canggih bisa digunakan dengan ultrasonografi dan *dual-energy* CT. pada diagnosis penyakit *gout* atau hiperurisemia juga dapat direkomendasikan untuk menentukan fungsi ginjal dan menentukan resiko untuk menentukan resiko penderita penyakit jantung koroner (Sivera *et al*, 2014).

2.8 Penatalaksanaan

Secara umum tujuan penatalaksanaan gout adalah mencapai kadar asam urat darah dalam batas normal, dengan memberikan edukasi, program diet dan penanganan medisinal sehingga organ tidak terjadi kerusakan permanen akibat penumpukan kristal dan berlanjut menyebabkan komplikasi organ. Target penurunan asam urat darah ialah mencapai kadar asam urat 6mg atau kurang. Pada artritis gout kronis dengan pembentukan tofus harus mencapai penurunan kadar asam urat darah hingga kadar 5mg, agar terjadi pengecilan tofus secara cepat (Terkeltaub, 2011).

Tatalaksana hiperurisemia tanpa gejala dapat dilakukan dengan modifikasi gaya hidup, termasuk pola diet seperti pada prinsip umum pengelolaan hiperurisemia dan gout. Penggunaan terapi penuruanan asam urat pada hiperurisemia tanpa gejala klinis masih kontroversial. *The European League Against Rheumatism (EULAR)*, *American College of Rheumatology (ACR)* dan *National Kidney Foundation (NKF)* tidak merekomendasikan penggunaan terapi penurunan asam urat dengan pertimbangan keamanan dan efektifitas terapi tersebut. Sedangkan rekomendasi dari *Japan Society for Nucleic Acid Metabolism*, menganjurkan pemberian obat penurun asam urat pada pasien hiperurisemia asimtomatik dengan kadar asam urat serum >9 atau kadar urat serum >8 dengan faktor resiko kardiovaskular (gangguan ginjal, hipertensi, diabetes melitus dan penyakit jantung iskemik) (Yamanaka, 2011).

Pengobatan atau terapi farmakologi asam urat adalah:

1. *NSID (Non Steroid Anti Inflammatory Drug)*

NSID merupakan kelas obat yang dapat menekan inflamasi melalui inhibisi enzim *cyclooxygenase*. Obat ini dapat mengurangi rasa sakit dan memberikan rasa nyaman bagi orang yang memiliki masalah persendian kronis. *NSID* juga merupakan terapi lini pertama yang sangat efektif untuk pasien yang mengalami serangan gout akut. Jenis *NSID* lain yang umum digunakan adalah naproxen, piroxikam dan diclofenak.

2. Allopurinol

Allopurinol berfungsi untuk menghentikan produksi asam urat dalam tubuh sebelum terjadi proses metabolisme. Obat ini dapat digunakan dalam jangka panjang, bagi penderita gout kronik. Allopurinol berguna untuk mengontrol gejala asam urat dan melindungi fungsi ginjal. Sedangkan bagi penderita reumatik akut allopurinol berfungsi menghambat pembentukan tofus dan memperkecil tofus yang telah terbentuk. Tofus merupakan benjolan keras yang berisi kristal asam urat yang mengeras seperti kapur berbentuk serbuk. Tofus ini bisa mengakibatkan kerusakan permanen pada sendi dan tulang disekitarnya, sehingga ada kemungkinan penderita mengalami kecacatan. Allopurinol dapat mengakibatkan efek samping berupa mual, muntah, diare hingga

toksisitas hati. Untuk meminimalisir dampak negatif dari terapi medikamentosa untuk hiperurisemia pengobatan herbal dapat dijadikan alternatif pengobatan.

3. *Corticosteroid* / kortikosteroid

Corticosteroid adalah obat asam urat yang lain yang dapat dikonsumsi atau diinjeksikan ke dalam tubuh penderita menggunakan jarum suntik. Prednisone salah satu jenis obat corticosteroid yang berfungsi untuk mengobati gout. Namun, obat ini tidak dianjurkan untuk pengobatan jangka panjang. Prednisone 20-40 mg/hari diberikan selama 3-4 hari/dosis, kemudian dosis diturunkan secara bertahap selama 1-2 minggu (Azari, 2014).

2.9 Metode Pengujian

2.9.1 Uji Klinik

Uji klinik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subyek manusia disertai adanya intervensi Produk uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektivitas produk yang diteliti (BPOM, 2015). Menggunakan manusia sehat atau sakit dalam eksperimen dibenarkan dalam ilmu kedokteran karena akan bermanfaat bagi masyarakat banyak untuk memahami efek obat tersebut sehingga dapat digunakan pada masyarakat luas dengan lebih yakin tentang efektivitas dan keamanannya (European Medicines Agency, 2008).

Metode uji klinik diujikan kepada responden (manusia) dengan cara diberikan sediaan uji kemudian dilakukan pemeriksaan uji uji *paired t test* dan *independent simple t test*.

2.9.2 Uji Praklinik

Uji praklinik merupakan suatu uji yang dilakukan dengan tujuan melakukan informasi toksikologi dan farmakologi untuk mengetahui keamanan dan khasiat suatu produk uji secara ilmiah yang dilakukan melalui uji toksisitas dan uji aktivitas. Uji toksisitas adalah suatu uji yang mendeteksi tingkat

ketoksikan suatu zat/ bahan yang akan digunakan sebagai obat. Secara umum uji toksisitas dibagi menjadi 2 bagian yaitu uji toksisitas *in vitro* dan uji toksisitas *in vivo*. Hasil yang diperoleh dari pelaksanaan uji toksisitas dapat memberikan informasi tentang tingkat keamanan suatu zat/ bahan pada hewan coba atau biologi lainnya sebelum zat/ bahan digunakan diklinik. Sedangkan uji aktivitas (khasiat) obat adalah suatu uji untuk menentukan kebenaran khasiat suatu bahan uji yang dibuktikan secara ilmiah dengan menggunakan metodologi dan parameter yang ditentukan berdasarkan tujuan penggunaan bahan uji yang akan dipakai diklinik (Meles, 2010).

Metode uji asam urat secara praklinik sebagai berikut:

1. Uji *in vivo*

Pengujian ini menggunakan hewan coba yang biasanya diinduksi terlebih dahulu dengan memberikan makanan tinggi purin. Induksi mencit menggunakan hati ayam segar dilakukan setelah hewan uji diaklimasi selama 1 pekan (Krisdayanti dkk, 2016)

2. Uji *in vitro*

Pengujian aktivitas penghambatan xantin oksidase dilakukan untuk melihat mekanisme kerja sediaan uji terhadap penurunan kadar asam urat darah (Suwandi & Perdana, 2017).

2.9.3 Desain Penelitian Eksperimental

Metode penelitian eksperimen diartikan sebagai metode pengujian yang digunakan untuk mencari pengaruh perlakuan tertentu terhadap yang lain dalam kondisi terkendali. Terdapat tiga bentuk desain penelitian eksperimen yakni (Sugiyono, 2012):

1. Pre-eksperimental design

Dikatakan sebagai pre-eksperimental design karena belum merupakan eksperimen sungguh – sungguh masih terdapat variabel luar yang ikut berpengaruh terhadap terbentuknya variabel dependen. Berikut adalah beberapa macam bentuk pre-eksperimental design antara lain:

a. *One Shoot Case Study* (studi kasus satu tembakan)

Pengujian ini terdapat suatu kelompok diberi treatment (perlakuan) dan selanjutnya diberi observasi hasilnya (treatment sebagai variabel independen dan hasil sebagai variabel dependen). Didalam eksperimen ini subjek disajikan dalam beberapa jenis perlakuan lalu diukur hasilnya.

b. *One – Group Pretest-Posttest Design* (satu kelompok pretest-posttest)

Jika pada desain “a” tidak ada pretest, maka pada desain ini terdapat pretest sebelum diberi perlakuan. Maka dari itu hasil perlakuan dapat diketahui lebih akurat, karena dapat membandingkan dengan keadaan sebelum diberi perlakuan.

c. *Intact-Group Comparison*

Desain ini terdapat satu kelompok yang digunakan untuk pengujian, akan tetapi dibagi menjadi dua yakni; setengah kelompok untuk eksperimen (diberi perlakuan) dan setengahnya lagi untuk kelompok kontrol (tidak diberi perlakuan).

2. *True experimental design*

Dikatakan *true experimental* (eksperimen sejati/ sesungguhnya) karena didalam desain ini peneliti dapat mengontrol semua variabel luar yang mempengaruhi jalannya eksperimen. Dengan demikian validitas internal (kualitas pelaksanaan rancangan pengujian) dapat menjadi tinggi. Ciri utama dari desain ini adalah bahwa, sampel yang digunakan untuk eksperimen maupun sebagai kelompok kontrol diambil secara random (acak) dari populasi tertentu. Berikut adalah beberapa macam bentuk true experimental design antara lain:

a. *Posttest-Only Control Group Design*

Didalam desain ini terdapat dua kelompok yang masing – masing dipilih secara random (R). kelompok pertama diberi perlakuan (X) dan kedua tidak diberi perlakuan. Kelompok yang diberi perlakuan disebut kelompok eksperimen dan kelompok yang tidak diberi perlakuan disebut kelompok kontrol.

b. *Pretest-Posttest Control Group Design*

Didalam desain ini terdapat dua kelompok yang dipilih secara acak/ random, kemudian diberi pretest yang bertujuan untuk mengetahui keadaan awal apakah ada perbedaan antara kelompok eksperimen dan kelompok kontrol.

c. *The Solomon Four-Group Design*

Didalam desain ini dimana terdapat empat kelompok salah satunya dipilih secara acak/ random. Dua kelompok diberi pretest dan dua kelompok lagi tidak. Kemudian satu dari kelompok pretes dan satu dari kelompok non pretes diberi perlakuan eksperimen, setelah itu keempat kelompok tersebut diberi postes.

3. *Quasy eksperimental design*

Bentuk desain eksperimen ini adalah pengembangan dari true experimental design, yang sulit dilaksanakan. Desain ini mempunyai kelompok kontrol, akan tetapi tidak dapat berfungsi sepenuhnya untuk mengontrol variabel – variabel luar yang mempengaruhi pelaksanaan eksperimen. Walau demikian, desain ini lebih baik dari pre-experimental design. Quasy Experimental Design digunakan karena pada kenyataannya sulit mendapatkan kelompok kontrol yang digunakan untuk penelitian. Dalam suatu kegiatan administrasi atau manajemen misalnya, sering tidak mungkin menggunakan sebagian para karyawannya untuk eksperimen dan sebagian tidak. Sebagian menggunakan prosedur kerja baru yang lain tidak. Oleh karena itu, untuk mengatasi kesulitan dalam menentukan kelompok kontrol dalam pengujian, maka dikembangkan desain quasy eksperimental diantaranya sebagai berikut:

a. *Time Sreis Design*

Didalam desain ini kelompok yang digunakan untuk pengujian tidak dapat dipilih secara acak. Sebelum diberikan perlakuan, kelompok tersebut diberi pretest terlebih dahulu sampai empat kali dengan tujuan untuk mengetahui kestabilan dan kejelasan keadan kelompok sebelum diberi perlakuan. Jika hasil pretest selama empat kali menghasilkan nilai yang berbeda – beda, berarti kelompok

tersebut keadaannya labil dan tidak konsisten. Setelah keadaan kelompok dapat diketahui dengan jelas kestabilannya, maka baru diberi perlakuan. Desain pengujian ini hanya menggunakan satu kelompok eksperimen, sehingga tidak perlu kelompok kontrol.

b. *Nonequivalent Control Group Design*

Desain pengujian ini hampir sama dengan pretest-posttest control group design, hanya saja pada desain ini kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol tidak dipilih secara random. Dua kelompok yang ada diberi pretes, kemudian diberikan perlakuan, dan terakhir diberikan postes.

c. *Conterbalanced Design*

Desain pengujian ini semua kelompok menerima semua perlakuan, hanya dalam urutan perlakuan yang berbeda-beda, dan dilakukan secara acak.

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu Penelitian

Waktu pengumpulan dan penyusunan literatur *review* atau tinjauan naratif dengan judul Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah dimulai bulan Maret – Mei 2022.

3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *review* jurnal melalui database elektronik seperti *Google Scholar*, *Researchgate* dan *PubMed*. Pencarian dilakukan dengan memasukkan kata kunci: *Annona muricata* L., Asam Urat, Daun sirsak. Sumber data yang didapat terdiri dalam bentuk *full teks* merupakan jurnal nasional berISSN dan jurnal internasional berISSN dan ISBN, yang terdapat dalam tabel pengelompokan data jurnal seperti pada lampiran 1.

3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Data yang digunakan berasal dari jurnal literatur *review* yang berisikan konsep yang diteliti. Proses pengumpulan data dilakukan dengan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan oleh peneliti dari setiap jurnal yang diambil. Berikut adalah tabel kriteria inklusi dan eksklusi jurnal yang digunakan :

Tabel 3.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Inklusi	Eksklusi
Tahun publikasi jurnal 11 tahun terakhir mulai dari tahun 2010 sampai tahun 2021	publikasi jurnal yang tidak digunakan yaitu jurnal yang terbit dibawah tahun 2010
Daun sirsak bagian tanaman yang diteliti	Selain daun sirsak
Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris	Selain menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
Jenis literatur yang digunakan adalah original artikel penelitian atau <i>research</i> artikel yang tersedia dalam bentuk <i>full text</i>	Semua literatur yang tidak dapat diakses secara utuh atau tidak dalam <i>full text</i>
Tema isi jurnal mengenai daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah.	Tidak mencakup tema isi jurnal mengenai daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah.

3.4 Pengumpulan Data

3.4.1 Data Primer

Data primer adalah sumber data yang langsung memberikan data pada pengumpul data (Sugiyono, 2012).

Dari pengertian diatas dapat disimpulkan bahwa data primer merupakan data jurnal yang diolah sebagai sumber bahan kajian. Dalam penelitian ini, terdapat 10 data primer diperoleh dari jurnal – jurnal, artikel dalam bentuk *full teks* yang diakses dari database *Google Scholar*, *Researchgate* dan *PubMed*.

3.4.2 Data Sekunder

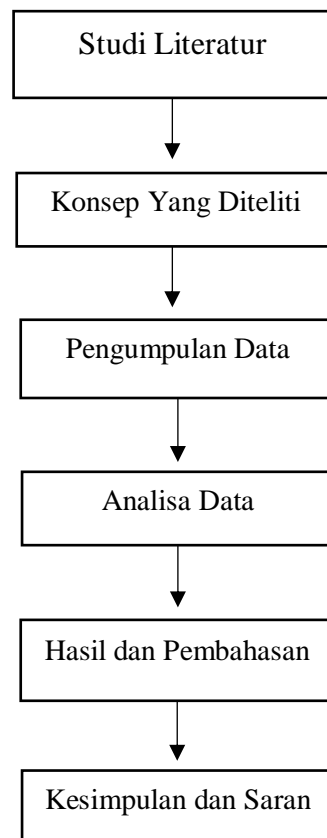
Data sekunder adalah sumber yang diperoleh dengan cara membaca, mempelajari dan memahami melalui media lain yang bersumber dari literatur, buku – buku serta dokumen (Sugiyono, 2012).

Dalam penelitian ini data sekunder diperoleh dengan bantuan *Google*. Pengumpulan data tersebut didapat dengan melakukan observasi / pengamatan sumber, studi pustaka (dari jurnal, artikel dan *e-book*).

3.5 Pencarian Literatur

Peneliti melakukan pencarian jurnal penelitian dan ilmiah yang dipublikasikan 11 tahun terakhir di internet melalui situs *Google Scholar*, *Reserchgate* dan *PubMed* dengan memasukkan kata kunci: *Annona muricata* L., Asam urat, Daun sirsak. Dimulai dari bulan Maret – Juli 2021. Jurnal yang diperoleh dalam penelitian ini berasal dari hasil – hasil penelitian yang sudah dilakukan dan diterbitkan secara online dari berbagai macam website jurnal dalam bentuk *full teks*, dan merupakan jurnal nasional berISSN, dan internasional ISSN dan ISBN.

Secara sistematis langkah – langkah dalam penulisan studi literatur seperti gambar berikut:



Gambar 3.1 Alur studi literatur

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Pencarian Jurnal

Hasil proses pencarian total jurnal dengan menggunakan kata kunci: *Annona muricata* L., asam urat, daun sirsak. Mendapatkan 37 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian jurnal tersebut dianalisis diperoleh 10 jurnal inklusi dan 27 eksklusi. Jurnal - jurnal tersebut merupakan jurnal nasional berISSN, internasional berISSN dan ISBN berasal dari database *Google Scholar*, *Reserchgate* dan *PubMed*. *Review* yang dilakukan merupakan studi literatur mengenai efektivitas daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah. Adapun rician pengumpulan jurnal terdapat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Pencarian Jurnal

No	Data yang digunakan	Jumlah	Inklusi	Eksklusi
1	<i>Google Scholar</i>	27	9	18
2	<i>Reserchgate</i>	9	1	8
3	<i>PubMed</i>	1	-	1
Total		37	10	27

4.2 Metabolit Sekunder Pada Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Uji penapisan fitokimia berdasarkan hasil studi literatur dilakukan pada daun sirsak (*Annona muricata* L.) bertujuan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalam daun sirsak. Dalam studi literatur ini terdapat 3 jurnal dari 10 jurnal yang menampilkan data uji penapisan fitokimia. Adapun rincian hasil penapisan fitokimia dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil penapisan fitokimia ekstrak daun sirsak

Metode Ekstraksi & Pelarut	Metabolit Sekunder	Pereaksi	Literatur
Maserasi, Etanol 70%	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flavonoid ○ Saponin 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mg, FeCl₃, ○ Aquadest, 	Febrianti & Niah, 2018
Refluks, Etanol 95%	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flavonoid ○ Fenol ○ Kuinon ○ Steroid/ Triterpenoid ○ Tannin 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Natrium Hidroksida (NaOH) ○ Besi (III) klorida (FeCl₃) ○ Natrium Hidroksida 1N ○ Lieberman-Burchard, ○ FeCl₃ 	Sukandar <i>et al.</i> , 2012
Maserasi metanol dan partisi N-butanol	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flavonoid ○ Triterpenoid ○ Fenolat (tannin) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wilstatter, NaOH 10%, H₂SO₄ pekat, Bate Smith-Metaclaf ○ Lieberman-Burchard, H₂SO₄ 10% ○ Air panas + FeCl₃ 	Wahjuni <i>et al.</i> , 2012

Dari ketiga jurnal diatas mengatakan bahwa memang senyawa flavonoid yang terkandung didalam daun sirsak lebih dominan. Karena flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang berpotensi sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa flavonoid bisa dijadikan sebagai bahan obat yang sebanding dengan allopurinol yaitu memiliki mekanisme kerja yang mirip yakni dengan menghambat *enzim xantin oksidase* yang berperan dalam proses

perubahan *hypoxantin* menjadi *xantin* dan akhirnya menjadi asam urat. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi *enzim xantin oksidase*. (Purnamasari, 2020).

Proses ekstraksi daun sirsak pada ketiga jurnal diatas menggunakan 2 metode yaitu maserasi dan refluks. Metode maserasi tergolong metode yang sederhana dapat menyari zat aktif dari simplisia dengan maksimal dan dapat juga mencegah rusak atau hilangnya zat aktif yang akan disari. Proses maserasi ini dilakukan dengan beberapa pengocokan atau pengadukan pada suhu ruang (Susanty, 2016). Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai keseimbangan antara konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa – senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani, 2014). Metode refluks dilakukan dengan cara pemanasan yaitu menggodok sampel dalam suatu pelarut yang ditaruh didalam wadah dengan dilengkapi kondensor dalam jangka waktu lebih cepat, biasanya 3 – 7 jam. Kelebihan dari metode refluks ini adalah dalam segi waktu memiliki efisiensi ekstraksi lebih singkat, terjadi kontak langsung dengan pelarut secara terus menerus dan pelarut yang dipakai lebih sedikit sehingga efektif dan efisien. Dibandingkan dengan metode maserasi, proses ekstraksi menggunakan metode refluks memerlukan waktu 2 x 7 jam, sedangkan metode maserasi memerlukan waktu 3 x 24 jam. Kemudian dari segi pelarut yang dipakai, metode maserasi penggunaannya relatif lebih banyak dibandingkan dengan metode refluks (Kiswando, 2011).

Pengujian senyawa metabolit sekunder flavonoid dengan menggunakan pereaksi Wilstatter terjadi perubahan warna kuning – merah, pereaksi wilstatter berfungsi untuk mereduksi inti benzopiron pada struktur flavonoid. Pereaksi NaOH 10% merupakan katalis basa yang menyebabkan terjadinya penguraian senyawa flavonoid menjadi molekul asetofenon dengan perubahan warna kuning – coklat. Pereaksi Bate Smith-Metaclaf adalah H₂SO₄ yang dipanaskan, H₂SO₄ merupakan katalis asam yang menyebabkan terjadinya reaksi substitusi

elektrofilik dengan perubahan warna menjadi merah (T.C, Theodora, 2019). Pada uji saponin menggunakan pelarut aquades, saponin memiliki sifat polar sehingga dapat larut dalam pelarut polar seperti air dan saponin juga bersifat non polar karena memiliki gugus hidrofob yaitu aglikon (sapogenin). Busa yang dihasilkan dalam uji saponin disebabkan oleh adanya glikosida yang dapat membentuk busa dalam air dan terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya (Ningsih, *et al.*, 2016). Pada pengujian senyawa fenol, menggunakan pereaksi FeCl_3 . Terbentuknya warna hitam hijau kebiruan, karena ion Fe^{3+} berperan mengalami hibridisasi (Tiwari, *et al.*, 2011). Pada pengujian senyawa metabolit sekunder kuinon, menggunakan pereaksi NaOH 1N terjadi perubahan warna. Reaksi positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna kuning (Harborne, 1987). Pengujian senyawa metabolit sekunder steroid menggunakan pereaksi Lieberman-Burchard terjadi perubahan warna hijau menjadi hijau kebiruan, hal ini disebabkan oleh terjadinya reaksi oksidasi pada golongan steroid/ triterpenoid melalui pembentukan ikatan rangkap terkonjugasi (senyawa pentaenilik) (Sriwahyuni, 2010). Sedangkan ketika senyawa triterpenoid ditetesi pereaksi Lieberman-Burchard akan memberikan reaksi terbentuknya cincin warna kecoklatan (Robinson, 1995). Dan uji senyawa metabolit sekunder pada tannin menggunakan pereaksi FeCl_3 dapat menunjukkan adanya gugus fenol, jika terdapat senyawa fenol maka kemungkinan juga terdapat tannin. Karena tannin merupakan senyawa polifenol, dengan perubahan warna hijau kehitaman terjadi akibat adanya pembentukan senyawa kompleks antara tannin dengan FeCl_3 . Untuk memperkuat dugaan adanya senyawa tannin dapat diujikan dengan menggunakan gelatin. Tannin akan menimbulkan adanya endapan sedikit maupun banyak jika ditambahkan dengan gelatin (Harborne, 1987).

Pada penelitian (Febrianti & Niah, 2018), melakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% hasil ekstraksi didapatkan presentase ekstrak 14,5%. Hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak dan simplisia daun sirsak mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Pada pengujian flavonoid terdapat perubahan warna ke hijau pekat sedangkan pada pengujian saponin terbentuk busa yang stabil selama 30 menit.

Pada penelitian (Sukandar *et al.*, 2012), melakukan ekstraksi dengan metode refluks menggunakan pelarut etanol 95% dari hasil ekstraksi diperoleh rendemen 5,91% (88,65g dari 1,5 kg simplisia). Hasil penapisan ekstrak etanol daun sirsak mengandung senyawa flavonoid, fenol, kuinon, steroid/ triterpenoid dan tanin.

Pada penelitian (Wahjuni *et al.*, 2012), melakukan ekstraksi dengan metode maserasi metanol memiliki presentase perendaman DPPH 77,22% pada menit ke-5 dan 85,42% pada menit ke-60. Kemudian dipartisi dengan pelarut pertoleum eter, kloroform, n-butanol dan lapisan air hingga menghasilkan ekstrak n-butanol yang memiliki presentase perendaman paling besar, yaitu 91,10% pada menit ke-5 dan 97,90% pada menit ke-60. Hasil fitokimia ekstrak n-butanol mengandung senyawa flavonoid, triterpenoid dan fenolat (tannin).

Dari ketiga jurnal tersebut metode ekstraksinya menggunakan pelarut yang berbeda – beda. Pada metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dan metanol, dan pada metode refluks menggunakan etanol 95%. Ekstraksi menggunakan etanol 70% bertujuan untuk menarik semua komponen kimia didalam daun tersebut, karena pelarut etanol merupakan pelarut universal yang dapat menarik senyawa – senyawa yang larut dalam pelarut non polar hingga polar dan memiliki indeks polaritas sebesar 5,2 (Snyder, 1997). Sedangkan penggunaan pelarut etanol 95% dapat melarutkan senyawa antioksidan lebih banyak dibandingkan dengan air, sehingga dapat menghasilkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi juga (Basito, 2011). Ekstraksi menggunakan pelarut metanol dikarenakan metanol merupakan pelarut polar yang bersifat universal sehingga diharapkan dapat menarik metabolit sekunder yang bersifat polar hingga semi polar yang terkandung dalam daun sirsak seperti alkaloid, steroid, saponin dan flavonoid (Thompson, 1985).

Dari ketiga jurnal diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa pelarut yang tepat untuk mendapatkan senyawa metabolit sekunder pada daun sirsak yang dapat menurunkan kadar asam urat darah adalah etanol 95%, karena pelarut tersebut dapat melarutkan senyawa antioksidan lebih banyak yang terkandung dalam senyawa flavonoid.

4.3 Hasil Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Hasil studi literatur menunjukkan bahwa sediaan uji yang digunakan dalam dalam pengujian efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan kadar asam urat darah adalah dalam bentuk ekstrak, rebusan, infusa dan seduhan teh. Dengan hasil penurunan kadar asam urat yang berbeda – beda berikut adalah rincian hasil efektivitas ekstrak daun sirsak dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil uji efektivitas ekstrak daun sirsak terhadap penurunan kadar asam urat darah

Sediaan uji (pelarut)	Dosis (konsentrasi)	Kadar asam urat (awal)	Kadar asam urat (akhir)	Selisih kadar penurunan asam urat	Literatur
Ekstrak (Etanol 70%)	100mg/ kg bb	Diatas 4,5 mg/dL	2,47mg/dL	2,03 mg/dL	Febrianti & Niah, 2018
Ekstrak (Etanol 95%)	100mg/ kg bb 200mg/ kg bb 400mg/ kg bb	-	-	-	Sukandar <i>et al.</i> , 2012
Fraksi (N-butanol)	200mg/ kg bb selama 9 hari	4,74±0,665 mg/dL	1,93±0,535 mg/dL	2,81 mg/dL	Wahjuni <i>et al.</i> , 2012
Infusa (Air)	3,6ml konsentrasi 10%	-	-	1,95 mg/dL	Purnamasari., 2020
Rebusan (Air)	0.52ml/ 25gBB/ hari (mencit)	4,79mg/dL	2,57 mg/dL	2,22 mg/dL	Anissa <i>et al.</i> , 2019
	1 gelas 2X sehari selama 8 minggu	11,3mg/dL	5,9 mg/dL	5,4 mg/dL	Ilkafah, 2017
	-	7,1 – 11,2 mg/dL	6,8 – 9,0 mg/dL	0,3 – 2,2 mg/dL	Komariyah <i>et al.</i> , 2018
	-	Tinggi 6,7±0,41 mg/dL Sangat tinggi 10,7±1,76 mg/dL	6,0±0,49 mg/dL 6,33±1,43 mg/dL	0,7 mg/dL 4,37 mg/dL	Nur. Moh <i>et al.</i> , 2019
	1 gelas (200cc) 2x sehari selama 7 hari	11,2mg/dL	7,6 mg/dL	3,6 mg/dL	Iman & Mujahid., 2020
Seduhan Teh (Air)	-	9,9mg/dL	5,9 mg/dL	4 mg/dL	Pancawati P <i>et al.</i> , 2014

Berdasarkan hasil pada tabel 4.3 dalam pengujian efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) menunjukkan hasil yang berbeda – beda terhadap penurunan kadar asam urat darah. Pada penelitian Febrianti & Niah, 2018, menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek sebagai antihiperurisemia. Hasil penurunan kadar asam urat secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0,5%) setelah 14 hari diberikan sediaan uji dan mampu menurunkan asam urat hingga 2,23 mg/dL pada dosis 400mg/kg bb, akan tetapi lebih rendah dibanding allopurinol.

Pada penelitian Sukandar *et al.*, 2012, menunjukkan hasil penurunan kadar asam urat serum kelompok allopurinol berbeda makna terhadap kelompok kontrol pada jam ke-5 ($p=0,03$). Sedangkan kelompok ekstrak etanol daun sirsak mengalami penurunan kadar asam urat yang berbeda bermakna terhadap kontrol hiperurisemia dengan pemberian dosis 100, 200 dan 40mg/kg bb memiliki hasil $p= 0,022$ pada jam ke-2; $p= 0,011$ pada jam ke-2,5 dan $p= 0,011$ pada jam ke-5. Sehingga ekstrak etanol daun sirsak memiliki efek penurunan kadar asam urat serum yang relatif cepat dibandingkan allopurinol.

Pada penelitian Wahjuni *et al.*, 2012, menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kadar asam urat tikus lebih besar dari allopurinol dosis 10mg/kg BB hingga selisih penurunan yang paling optimal 2,81 mg/dL dalam dosis 200mg/ kg bb selama 9 hari intervensi. Pada penelitian Ilkafah, 2017, menunjukkan adanya penurunan nilai asam urat dalam darah setelah dilakukan intervensi (pemberian sediaan uji) selama 8 minggu sebesar 75% dengan rata – rata penurunannya adalah 5,4mg/dL. Hasil paired sample t-test menunjukkan $p= 0,001$ yang artinya terapi rebusan daun sirsak efektif dalam menurunkan nilai kadar asam urat dalam darah.

Pada penelitian Komariyah *et al.*, 2018, menunjukkan adanya pengaruh penurunan kadar asam urat setelah diberikan sediaan uji ($p>0,05$) dengan rentang penurunan kadar asam urat yaitu 0,3-2,2 mg/dL pada 10 responden setelah dilakukan intervensi (pemberian sediaan uji) selama 7 hari.

Pada penelitian (Anissa *et al.*, 2019), menunjukkan perbedaan kadar asam urat yang signifikan ($p<0,01$) antara mencit kelompok kontrol aquadest dengan kelompok perlakuan, serta terjadi penurunan kadar asam urat darah dengan dosis

0.52ml/ 25gbb/hari hingga 2,22mg/dL selama 7 hari intervensi. Pada penelitian Nur. Moh *et al.*, 2019, menunjukkan berdasarkan hasil analisis data menggunakan uji Paired T-test dengan SPSS diketahui bahwa terjadi penurunan yang signifikan ($P < 0,05$), kadar asam urat dengan batas tinggi nilai selisih penurunannya 0,7mg/dL sedangkan kadar asam urat sangat tinggi nilai selisih penurunannya hingga 4,37 mg/dL setelah responden mengkonsumsi rebusan daun sirsak.

Pada penelitian Iman & Mujahid., 2020, menunjukkan bahwa mengkonsumsi air rebusan daun sirsak dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah dan terdapat perubahan kadar asam urat sebelum dan sesudah diberikan air rebusan daun sirsak. Dengan mengkonsumsi selama 7 hari berturut – turut. Pada kelompok kontrol $p\text{-value} = 0,016$ ($p\text{-value} > 0,05$), dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar asam pada kelompok kontrol. Nilai maksimum 11,2 mg/dl menjadi 7,6 mg/dl, nilai minimum 7,0 mg/dl menjadi 4,2 mg/dl, dengan nilai median sebelum terapi adalah 7,800 mg/dl hingga 5,800 mg/dl.

Pada penelitian Purnamasari., 2020, menunjukan bahwa infusa daun sirsak dapat menurunkan kadar asam urat pada tikus dengan nilai rata – rata penurunan 1,95 mg/dL. Pada penelitian Puncawati, *et al.*, 2014, bahwa pemberian teh daun sirsak efektif dalam menurunkan kadar asam urat dengan hasil uji *paired t test* dan *independent simple t test* menunjukkan adanya perbedaan kadar asam urat yang signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok eksperimen setelah diberikan seduhan teh daun sirsak selama 7 hari dapat menurunkan kadar asam urat rata – rata hingga 4mg/dL.

Dari hasil data tabel diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) efektif menurunkan kadar asam urat darah dalam bentuk sediaan uji rebusan. Bisa jadi rebusan dan infusa itu efektivitasnya sama namun yang membedakan adalah dosis/ konsentrasi pemberian, lebih banyak rebusan dibandingkan infusa. dengan nilai selisih penurunannya paling besar hingga mencapai 5,4mg/dL dengan dosis pemberian 1 gelas 2x sehari selama 8 minggu.

BAB 5

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

1. Pelarut yang tepat untuk menghasilkan metabolit sekunder pada daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang berpotensi menurunkan kadar asam urat darah adalah etanol 95% dengan metabolit sekunder flavonoid, fenol, kuinon, steroid/triterpenoid, tannin dan pelarut tersebut dapat menarik antioksidan lebih banyak.
2. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) efektivitas menurunkan kadar asam urat darah dengan nilai penurunan kadar asam urat darah antara 0,3-5,4mg/dL.

5.2 Saran

Disarankan melakukan penelitian studi literatur yang lebih dalam mengenai efektivitas ekstrak dari bagian lain dari tanaman sirsak yang dapat menurunkan kadar asam urat darah agar diketahui bagian yang paling efektif dari tanaman sirsak sebagai anti asam urat.

DAFTAR REFERENSI

- Adjie, S.(2011). *Dahsyatnya Sirsak Tumpas Penyakit*, Pustaka Bunda, Jakarta
- Anissa, S. S. T., Ainulhayati, S., & Rasfayanah. (2019). *Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Sirsak (Annona muricata Linn.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit (Mus musculus)*. *UMI Medical Journal*, 2(1), 38–56.
- A.N.S. Thomas. (1992). *Tanaman Obat Tradisional 2*. Kanisius : Yogyakarta.
- Azari RA. (2014). *Journal Reading: Arthritis Gout*. Semarang: Fakultas Kedokteran. Universitas Islam Sultan Agung.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 tahun 2015 tentang Tata Laksana Persetujuan uji klinik.
- Becker MA & Levinson DJ.(2005). *Clinical Gout and pathogenesis of hiperuricemia*. In *Arthritis and Allied Condition, A textbook of Rheumatology*. 14th Ed, Vol two. Editor WJ koopman, Baltimore: Williams and Wilkins a Wavelry comp, 2281-2328.
- Dalimartha, S.(2008). *Resep Tumbuhan Obat Untuk Asam Urat*, Jakarta : penebar swadaya
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. Hal: 5-12
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia.(1979)*Farmakope Indonesia jilid III*. Jakarta.
- Dewi, H. A. S. C., & Hermawati, R. (2013). *Khasiat Ajaib Daun Sirsak*. Malang : Padi.
- Dianati NA. (2015). *Gout and hyperuricemia*. *J Majority*.; 3(4):82-9.
- Doherty M.(2009). *New insights into the epidemiology of gout*. *Rheumatology*. 48: ii2–ii8.
- European Medicines Agency. ICH Topic M 3 (R2) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Diunduh dari https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ichm-3-r2non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trialsmarketing-authorization_en.pdf. July 2008.
- Febrianti, D. R., & Niah, R. (2018). *Analisis Kandungan Flavonoid Dan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Anona muricata L.) Pada Mencit Jantan In Vivo*.Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(2), 304–311.

- Harborne, J. B. (1987). *Metode Fitokimia*. Terjemahan dari *Phytochemical Method*, oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang. Bandung: ITB Bandung.
- Haryana, E., dkk. (2013). *Daun Ampuh: Basmi Berbagai Penyakit*. Jogjakarta : Nusa Creativa.
- Herliana, E dan Nila, R. (2011). *Khasiat dan Manfaat Daun Sirsak dalam Menumpas Kanker*. Tim Elang Media. Jakarta. 64 hal.
- Ilkafah. (2017). *Efektivitas Daun Sirsak Dalam Menurunkan Nilai Asam Urat Dan Keluhan Nyeri Pada Penderita Gout Di Kelurahan Tamalanrea Makassar*. Makassar. *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2), 22–29.
- Iman Riyo Fajar & Mujahid khsan. (2020). *The Effect Of Giving Boiled Water Of Sirsake On The Reduction Of Uric Acid*. Purwokerto: Proceedings Series on Health & Medical Sciences, Volume 1.
- Jannah R.N. (2010). *Uji Efektifitas Ekstrak Daun Sirsak (Annona Muricata L.) Sebagai Pestisida Nabati Terhadap Pengendalian Hama Tanaman Sawi (Brassica Juncea L.)*. Skripsi. Program Studi Biologi. Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Komariyah, I., Ilmi, B., & Rizani, A. (2018). *Pengaruh Rebusan Daun Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Di Desa Takisung Kecamatan Takisung Kabupaten Tanah Laut*. *Jurnal Citra Keperawatan*, 6(1), 25–34.
- Krisdayanti, L., Hajrah, H., & Ramadhan, A. M. (2016). *Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol biji salak (Salacca zalacca (Gaertn.) Voss.) terhadap tikus putih jantan galur Wistar (Rattus norvegicus) yang diinduksi kalium oksonat*. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 4, pp. 187–192). *Faculty of Pharmacy, Mulawarman University*. <https://doi.org/10.25026/mpc.v4i1.180>
- Mardiana lina & Juwita Ratnasari. (2014). *Ramuan & Khasiat daun sirsak*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Marks, Dawn B, Allan D Marks and Collen M. Smith. (2000). *Biokimia Kedokteran Dasar Sebuah Pendekatan Klinis*. EGC. Jakarta
- Marzouk, M.M. (2016). *Flavonoid Constituents and Cytotoxic Activity of Erucaria Hispanica (L.) Druce Growing Wild in Egypt*. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, 411–415.
- Meles DK. (2010). *Peran Uji Praklinik Dalam Bidang Farmakologi*. Surabaya: Unair.
- Mukhriani. (2014). *Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif*. *Jurnal Kesehatan Volume VII No.2/14*. Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin, Makassar.
- Nasrul, E. & Sofitri. (2012). *Hiperurisemia Pada Pra Diabetes*. Padang: *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol. 1, No. 2.

- Ningsih, D.R., Zufahair, Dwi Kartika. (2016). *Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri*. Molekul, Universitas Jendral Soedirman; 11(1): 101-111
- Nur. Moh, dkk. (2019). *Rebusan Daun Sirsak Efektif Menurunkan Kadar Asam Urat Pada Penderita Gout Arthritis Dikelurahan Lawangan Daya Kabupaten Pamekasan*. Journal of health science (jurnal ilmu kesehatan).
- Pittman, JR. (2009). *Diagnosis and Management of Gout*. University of Missisipi Medical Centre, Vol. 234.
- Pancawati P, I., Sugeng, & Prayogi, A. S. (2014). *Efektivitas Pemberian Terapi Teh Daun Sirsak Terhadap Kadar Asam Urat Pada Penderita Gout Arthritis Di Puskesmas Gamping II Sleman Yogyakarta*. Jurnal Kesehatan Karya Husada, 2(1), 1–10.
- Purnamasari Riska. (2010). *Uji Efek Pemberian Infusa Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Pada Tikus (Rattus Novergicus L.) Yang Telah Diberikan Ikan Bandeng*. Jurnal Kesehatan Luwu Raya.
- Radi, J. (1998). *Sirsak Budidaya dan Pemanfaatannya*. Bandung: Kanisius
- Rahmatul, F (2015). *Cara Cepat Usir Asam Urat*. Yogyakarta : Medika
- Riska Purnamasari. (2020). *Uji Efek Pemberian Infusa Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Pada Tikus (Rattus Novergicus L.) Yang Telah Diberikan Ikan Bandeng*. Palopo Indonesia : Jurnal Kesehatan Luwu Raya.
- Ristyning, P & Satria, U. (2017). *Efek Pemberian Infusa Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat*. Jurnal Patologi Klinik. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Penerjemah: K. Padmawinata. Edisi IV. Bandung: ITB Press.
- Shabella R. (2011). *Terapi Daun Sirsak*. Jogolanan Klaten: Galmas Publisher.
- Sivera F, et al.(2014). *Multinational evidence-based recommendation for the diagnosis and management of Gout : integreting systemic literature review ang expert opinion of a board panel of rheumatologist in the 3e initiative*. Ann Rheum Dis.73:328-335
- Smart A. (2014) *Rematik Dan Asam Urat*. Cetakan IV. Yogyakarta: A plus Books
- Sriwahyuni I. (2010). *Uji fitokimia ekstrak tanaman anting-anting (Acalypha Indica Linn) dengan variasi pelarut dan uji toksisitas menggunakan brine shrimp (artemia salina leach)*. Skripsi. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim. Malang
- Studdiford, J.S. (2010). *Image From The Wards: Diagnosis and Treatment*. China : Jefferson Faculty Books.

- Sugiyono. (2012). *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&B*. Bandung: Alfabeta.
- Sukandar, E. Y., Adnyana, I. K., & Readi, S. (2012). *Uji Efek Antihiperurikemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata L.) pada Tikus Betina Galur Wistar*. Bandung. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXXVII(3), 71–75.
- Suranto, A. (2011). *Dahsyatnya Sirsak Tumpas Penyakit*. Cetakan 3, Pustaka Bunda, Jakarta, 4-5, 14.
- Susanty. (2016). *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jangung (Zea mays L.)*. *Konversi*, Jakarta.
- Suwandi, D. W., & Perdana, F. (2017). *Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Ekstrak Etanol Daun Alpukat (Persea americana MILL) In Vitro*. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 8(2), 40–45.
- Syukri, M.(2007). *Asam Urat dan Hiperurisemia*. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 40(1): 52-6.
- T.C, Theodora, dkk. (2019). *Isolasi Dan Identifikasi Golongan Flavonoid Pada Ekstrak Etil Asetat Daun Gedi (Abelmoschus manihot L.)*. *JURNAL KIMIA (Journal Of Chemistry)* 13 (2), 131-138.
- Tiwari Prashant, Bimlesh kumar, Mandeep Kaur, Gurpreet Kaur, Harlen Kaur. (2011). *Phytochemical Screening and Extraction: A Review*. *Internationale Pharmaceutical Scientia*. Jan- March Vol.1 Issue.
- Terkeltaub AR, (2011). *The management of Gout and hiperuricemia*. In *Rheumatology*. Fith ed. Editor Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weintblatt ME, Weisman MH, Mosby Elsevier. Philadelphia, 1867-1874.
- Tjitrosoepomo, G. (1991). *Taksonomi Tumbuhan (Schizophyta, Thallophyta Bryophyta. Pteridophyta)*. Yogyakarta: Gadjahmada University Press.
- Thompson, E. B. (1985). *Drug Bioscreening*. Graceway Publishing Company. America.
- Vanessa, M, dkk. (2014). *Extraction of Flavonoids from Tagetes Patula: Process Optimization and Screening for Biological Activity*. *Rev Bras Farmacogn*, 24, 576-583.
- Wahjuni, S. *et al.* (2012). *Uric Acid Inhibition Activity of Annona muricata L Leave Extract in Hyperuricemia induced Wistar Rat*. Bali. *Advances in Pure and Applied Chemistry (APAC)*, 2(1): 86-90.
- Wardani,R.E. (2015). *Pengaruh Terapi Jus Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Lansia Wanita Di Desa Gayaman Kecamatan Mojoanyar Kabupaten Mojokerto*. STIKES Majapahit Mojokerto: Jurnal Skripsi.
- Yamanaka H. (2011). *Japanese Guideline for The Management of Hyperuricemia and Gout: Second Edition*. *Nucleo and Nucleic Acid*. 30: 1018-1029.

Yenrina, R & Diah, K. (2014). *Diet Sehat Untuk Penderita Asam Urat*. Jakarta : Penebar Swadaya.

Zuhud, E. A. (2011). *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

Lampiran 1. Tabel Pengelompokan Data Primer

No	Judul	Kategori Jurnal	Judul Jurnal	Pelarut dan metode Ekstraksi	Hasil Metabolit sekunder	Uji Efektivitas Asam Urat	Penulis dan Tahun
1.	Analisis Kandungan Flavonoid Dan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i>) L. Pada Mencit Jantan Secara In Vivo*	Nasional, ISSN	Jurnal Ilmiah Ibnu Sina	Etanol 70%, Maserasi	Flavonoid, Saponin	Pada dosis 400mg/kg bb selama 14 hari mampu menurunkan kadar asam urat hingga 2,23 mg/dL	Febrianti & Niah, 2018
2.	Uji Efek Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) Pada Tikus Betina Galur Wistar*	Nasional,	Acta pharmaceutica indonesia	Etanol 95%, Refluks	Flavonoid, fenolik, kuinon, steroid/ triterpenoid dan tanin.	Dosis 100mg/kg bb (p= 0,022); 200mg/kg bb (p= 0,011) dan 400mg/kg bb (p= 0,012)	Sukandar <i>et al.</i> , 2012
3.	Uric Acid Inhibition Activity of <i>Annona muricata</i> L Leave Ekstract In Hyperuricemia Induced Wistar Rat.*	Internasional, ISSN	Advances in Pure and Applied Chemistry (APAC)	Maserasi, metanol dan partisi n-Butanol	Flavonoid, triterpenoid, fenolat (tannin)	Dosis optimum 200mg/kg bb menghasilkan penurunan tertinggi yaitu 86,29% (2,81 mg/dL)	Wahjuni <i>et al.</i> , 2012
4.	Efektivitas Daun Sirsak Dalam Menurunkan Nilai Asam Urat Dan Keluhan Nyeri Pada Penderita <i>Gout</i> Kelurahan Tamalanrea Makassar**	Nasional, ISSN	Pharmacon jurnal ilmiah farmasi	Air, Dekok	-	Rebusan daun sirsak 1 gelas 2x sehari selama 8 minggu dengan rata – rata penurunan 5,3 mg/dL menunjukan hasil p= 0,001	Ilkafah, 2017

No	Judul	Kategori Jurnal	Judul Jurnal	Pelarut dan metode Ekstraksi	Hasil Metabolit sekunder	Uji Efektivitas Asam Urat	Penulis dan Tahun
5.	Pengaruh Rebusan Daun Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Didesa Takisung Kecamatan Takisung Kabupaten Tanah Laut**	Nasional, ISSN	Jurnal citra keperawatan		-	7 hari pemberian sediaan uji dengan rentang penurunan kadar asam urat 0,3-2,2 mg/dL	Komariyah <i>et al.</i> , 2018
6.	Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit (<i>Mus Musculus</i>)*	Nasional, ISSN	UMJ (UMI MEDICAL JOURNAL)		-	Dosis 0.52ml/25gB B/ hariterjadi penurunan kadar asam urat darah mencit hingga 2,22mg/Dl.	Anissa <i>et al.</i> , 2019
7.	Rebusan Daun Sirsak Efektif Menurunkan Kadar Asam Urat Pada Penderita Gout Arthritis Dikelurahan Lawangan Daya Kabupaten Pamekasan.*	Nasional, ISSN	Journal of health science (jurnal ilmu kesehatan)		-	Terjadi penurunan signifikan dengan hasil ($p < 0.05$)	Nur. Moh <i>et al.</i> , 2019
8.	The Effect Of Giving Boiled Water Of Sirsake On The Reduction Of Uric Acid.**	Internasional, ISBN	Proceedings Series on Health & Medical Sciences, Volume 1		-	Pemberian sediaan uji 1 gelas (200cc) 2xsehari selama 7 hari dengan hasil p-value 0,016	Iman & Mujahid., 2020

No	Judul	Kategori Jurnal	Judul Jurnal	Pelarut dan metode Ekstraksi	Hasil Metabolit sekunder	Uji Efektivitas Asam Urat	Penulis dan Tahun
9.	Uji Efek Pemberian Infusa Daun Sirsak (<i>Annona muricata Linn</i>) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Pada Tikus (<i>Rattus Novergicus L.</i>) Yang Telah Diberikan Ikan Bandeng. *	Nasional, ISSN	Jurnal Kesehatan Luwu Raya	Air, infusa	-	Infusa daun sirsak 10% b/v dengan hasil 1,95 mg/dL.	Purnamasari .., 2020
10.	Efektivitas Pemberian Teh Daun Sirsak Terhadap Kadar Asam Urat Pada Penderita Gout Arthritis Di Puskesmas Gamping II Sleman Yogyakarta. **	Nasional, ISSN	Jurnal Kesehatan Karya Husada, 2(1), 1 – 10.	Air, infusa	-	Dalam 7 hari eksperimen dapat menurunkan kadar asam urat rata – rata hingga 4mg/dL. Menunjukkan perbedaan yang signifikan (p<0,05)	Pancawati P <i>et al.</i> , 2014

Keterangan:

Uji secara *in vivo* : *

Uji secara klinis : **